

Popaciorkowcowe autoimmunologiczne zaburzenia neuropsychiatryczne u dzieci (PANDAS). Opis 2 przypad- ków

Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). A report of 2 cases

Anita B r y ń s k a, Tomasz W o l a ń c z y k

Z Kliniki Psychiatrii Wieku Rozwojowego AM w Warszawie

Summary

Aim: To critically review the past years of research on paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections in children and adolescents.

Method: Literature on PANDAS published from 1995 onward was systematically reviewed. The review focuses on definition and diagnostic consideration aetiological and therapeutical issues. To illustrate the clinical characteristic of PANDAS authors present two cases of children with a severe course of obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome.

Results: Post-streptococcal autoimmunity has been postulated as an aetiologic factor in the development of childhood-onset obsessive-compulsive disorder, tic disorders including Tourette's disorder. This hypothesis arose from a series of clinical observations including the documentation of obsessive-compulsive symptoms of children affected by Sydenham's chorea, a variant of rheumatic fever characterised by neurological dysfunction and also by concomitant investigations of childhood-onset OCD and Tourette's syndrome.

Conclusion: Results of these studies led to the identification of children whose clinical course is characterised by abrupt and dramatic symptom exacerbations which are temporally related to group A beta-hemolytic streptococcal infections. The identification of such a subgroup will allow for testing of the model of pathogenesis as well as development of novel treatment and prevention strategies. Future research are needed to explore the nature of PANDAS and their relationship with different psychiatric disorders in children and adolescents.

Słowa kluczowe: zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne, zespół Gilles de la Tourette'a, zaburzenia tikowe, płasawica Sydenhama, PANDAS

Key words: obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, tic disorders, Sydenham chorea, PANDAS

Wprowadzenie

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (obsessive-compulsive disorder–OCD) oraz zaburzenia tikowe, w tym zespół Gilles de la Tourette’a (GTS), są schorzeniami istotnie utrudniającymi prawidłowe, społeczne i zawodowe funkcjonowanie chorych [1, 2]. Zaburzenia tikowe oraz w nieco mniejszym stopniu OCD charakteryzują się dużą zmiennością nasilenia objawów w czasie [3, 4]. Etiologia powyższych schorzeń nie jest do końca poznana, chociaż na pewno w obu przypadkach istotną rolę odgrywa skojarzone oddziaływanie specyficznych czynników genetycznych i środowiskowych. Najprawdopodobniej w przypadku OCD i zespołu Gilles de la Tourette’a mamy do czynienia ze wspólnym podłożem genetycznym (wspólne dziedziczenie wieloczynnikowe) [3, 5, 6]. Wiadomo również, że objawy obsesyjno-kompulsyjne mogą być pierwszą manifestacją kliniczną choroby Tourette’a [5].

Najnowsze badania sugerują także udział czynników infekcyjnych w patogenezie OCD i zaburzeń tikowych. Szeroko opisywanym i dyskutowanym zagadnieniem jest możliwość ujawnienia się omawianych zaburzeń, bądź narastania ich objawów, w wyniku autoimmunizacji popaciorkowcowej. Płasawica Sydenhama (PS), będąca neurologiczną manifestacją gorączki reumatycznej, jest rozważana w tych przypadkach jako potencjalny model mechanizmu patofizjologicznego [7]. Powyższa hipoteza wskazuje również na związek zaburzeń tikowych i OCD z patologią w obrębie jąder podstawnych.

Zaburzenie tikowe, zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne a dysfunkcja w obrębie jąder podstawnych

Potwierdzeniem etiologicznych związków między zaburzeniami tikowymi a patologią w obrębie jąder podstawnych są przede wszystkim wyniki nowoczesnych badań obrazowych. Badania wolumetryczne MRI przeprowadzone w grupie pacjentów z zespołem Tourette’a wykazały mniejszą objętość skorupy oraz gałki bladej po lewej stronie, a także nieprawidłowości w budowie jądra ogoniastego [8, 9]. Z kolei badania izotopowe PET i SPECT wskazują na zmniejszoną aktywność metaboliczną, zwłaszcza w lewym prążkowie, gałce bladej, wzgórzu, a także na obniżoną perfuzję w jądrach podkorowych [10, 11].

Z drugiej strony punktem wyjścia rozpoczęcia prac dowodzących istnienia dysfunkcji w obrębie jąder podstawnych i ich połączeń z korą czołową u pacjentów z OCD były obserwacje dotyczące częstego występowania objawów obsesyjno-kompulsyjnych wśród chorych z zespołem Tourette’a [12]. Badania neuropsychologiczne wykonywane wśród osób z OCD wykazywały deficyty dotyczące percepcji wzrokowo--przestrzennej i wzrokowo-pamięciowej oraz uczenia się metodą prób i błędów, co również mogło potwierdzać powyższą zależność [13, 14]. Ponadto tzw. „miękkie” objawy neurologiczne, obejmujące część ruchową oraz czuciową układu nerwowego, bez ścisłej lokalizacji i objawów innego schorzenia o charakterze ogniskowym, m.in. pod postacią ruchów mimowolnych, znamienne częściej stwierdzano u chorych z OCD w porównaniu z osobami zdrowymi [14, 15, 16, 17, 18].

Wyraźnie na związek OCD z patologią w obrębie jąder podstawnych wskazują obserwacje Baxtera i Phelps'a [19], którzy dowiedli istnienia wzmożonego metabolizmu glukozy metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w obrębie obu całych półkul mózgowych, obustronnie w głowie jądra ogoniastego oraz w zakrętach oczodołowych u pacjentów z OCD. Z kolei w grupie dorosłych chorych, u których zaburzenie pojawiło się w okresie dzieciństwa, bądź dojrzewania, stwierdzono, że tego typu zmiany dotyczą lewej okolicy czołowo-nadoczodołowej, prawej okolicy czuciowo-ruchowej i obustronnie okolicy przedczołowej oraz przedniej części obręczy, nie opisano natomiast istotnych różnic w obrębie jądra ogoniastego [20]. Fakt ten można uzasadnić zakładając, że wzrost metabolizmu w obrębie jądra ogoniastego jest związany z wczesnymi stadiami choroby, bądź z zaostrzeniem się objawów (pacjenci Baxtera), natomiast normalizuje się w czasie przewlekłego przebiegu schorzenia. U części z powyżej omawianych pacjentów badanie zostało powtórnie wykonane w trakcie farmakoterapii [21], a uzyskane wyniki dowodziły obniżenia się metabolizmu glukozy w powyżej opisywanych okolicach, co korelowało ze zmniejszeniem się nasilenia objawów.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne, zaburzenia tikowe a płasawica Sydenhama

Już w latach 60. wskazywano na możliwość pojawienia się lub nasilenia objawów obsesyjno-kompulsyjnych u osób z płasawicą Sydenhama, w wyniku wystąpienia epizodu płasawiczego [22, 23]. Jak wiadomo, objawy płasawicy mniejszej występują głównie u dzieci, a rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego, tj. charakterystycznych ruchów mimowolnych o niezwyklej szybkości, całkowicie bezładnych i niepowtarzalnych, mogących obejmować całe ciało. Ponadto stwierdza się zaburzenia koordynacji ruchów celowych, osłabienie napięcia i siły mięśniowej oraz labilność emocjonalną [24].

W 1976 Husby i wsp. [25] dowiedli istnienia przeciwciał antyneuronalnych skierowanych przeciwko cytoplazmie komórek podwzgórza i jądra ogoniastego u pacjentów z płasawicą. Badania ukierunkowane na oznaczanie stężenia wyżej wspomnianych przeciwciał wykazały w grupie dzieci z rozpoznaniem płasawicy Sydenhama, OCD i zespołu Tourette'a poziomy przeciwciał znacznie wyższe niż w grupie kontrolnej [26]. Dodatkowo zaobserwowano, że nasilenie objawów wiązało się z narastaniem miana przeciwciał, natomiast remisje z jego obniżeniem aż do wielkości nieoznaczalnych. Jednocześnie udowodniono, że pacjenci z PS w badaniach kwestionariuszowych wykrywających objawy obsesyjno-kompulsyjne (The Leyton Obsessional Inventory-Child Version) [27] uzyskiwali wyniki znamienne wyższe niż dzieci z gorączką reumatyczną, ale bez objawów płasawicznych. Według Swedo i wsp. [24, 26] objawy obsesyjno-kompulsyjne występują u około $\frac{3}{4}$ pacjentów z płasawicą Sydenhama, natomiast pełnoobjawowe OCD można rozpoznać u $\frac{1}{3}$ chorych. Objawy obsesyjno-kompulsyjne pojawiają się na krótko przed epizodem płasawicznym i ich nasilenie koreluje z nasileniem ruchów płasawicznych. Z drugiej strony u około $\frac{1}{3}$ chorych z OCD stwierdzano ruchy płasawiczne o umiarkowanym nasileniu [28].

Z kolei ruchom płasawicznym w PS często towarzyszą przygodne, powtarzalne ruchy, podobne w swym charakterze do tików. Ponadto Kiessling i wsp. [29] stwierdzili u pacjentów z zaburzeniami tikowymi, zespołem Tourette'a, płasawicą Sydenhama, bądź ruchami płasawicznymi, poziom przeciwciał antyneuronalnych (skierowanych przeciwko jądra ogoniastemu) istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej, jakkolwiek Singer i wsp. [30] dowodzą, że w przypadku chorych z GTS przeciwciała antyneuronalne są skierowane tylko przeciwko skorupie.

PANDAS

Pierwsza wzmianka wskazująca na związek objawów obsesyjno-kompulsyjnych, bądź tików z czynnikami infekcyjnymi pochodzi z pracy Oslera (1894) [cyt. za 31], który zwrócił uwagę na występowanie „pewnych nieustających i powtarzalnych zachowań” u pacjentów z płasawicą Sydenhama. Punktem wyjścia badań w tym zakresie stało się wyodrębnienie pewnej szczególnej grupy dzieci z OCD i/lub zaburzeniami tikowymi, u których przebieg schorzenia charakteryzował się zmiennością w zakresie nasilenia objawów, inną niż w przypadku pozostałych chorych. U osób tych początek schorzenia był nagły, dramatyczny, bądź też obserwowano szybki i gwałtowny wzrost nasilenia objawów, przy czym w obu tych sytuacjach występował związek czasowy z infekcją powodowaną przez paciorkowce beta-hemolizujące z grupy A (group A beta-hemolytic streptococci – GABHS). Założono, że czynnikiem odpowiedzialnym za ujawnienie się specyficznych form OCD lub zaburzeń tikowych, bądź też za zmianę podstawowego przebiegu schorzenia u tych pacjentów jest autoimmunizacja rozwijająca się w mechanizmie mimikry molekularnej. Jak wiadomo, podobieństwo epitopów antygenowych paciorkowca i tkanek ludzkich powoduje, że wyzwolona przez paciorkowce humoralna i komórkowa odpowiedź immunologiczna, pierwotnie skierowana przeciw nim, wywołuje w organizmie proces zapalny. W powyższej reakcji uczestniczą przede wszystkim autoprzeciwciała, które wraz z cytotoksycznymi limfocytami biorą udział w cytolizie komórek docelowych, choć istotną rolę odgrywają także krążące kompleksy immunologiczne. Podobnie jak w gorączce reumatycznej, przeciwciała wytworzone w odpowiedzi na obecność antygeny ściany komórkowej paciorkowców wchodzą w reakcję krzyżową z tkanką mózgową, głównie okolicą jądra ogoniastego, czego konsekwencją jest wyzwolenie np. objawów obsesyjno-kompulsyjnych [32].

Dysfunkcja w obrębie jąder podstawnych może zatem powodować objawy neurologiczne, bądź też objawy zaburzeń psychicznych, w zależności od natury działających czynników egzogennych i wrażliwości osobniczej [33]. Innymi słowy, pacjenci mogą prezentować objawy tylko zaburzeń tikowych lub OCD, jeżeli „dawka” czynników etiologicznych nie jest wystarczająca, aby spowodować widoczną płasawicę. Początkowo w odniesieniu do omawianej grupy pacjentów użyto anglojęzycznego skrótu PITANDs, czyli w rozwinięciu: pediatric, infection-triggered, autoimmune neuropsychiatric disorders [34]. Obecnie powszechnie używanym akronimem jest PANDAS, czyli pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections, co może być tłumaczone na język polski jako „popaciorkowcowe autoimmunologiczne zaburzenia neuropsychiatryczne u dzieci” lub „zaburzenia neuropsy-

chiatryczne uwarunkowane reakcją autoimmunologiczną na zakażenie paciorkowcowe zapoczątkowane w dzieciństwie” [35].

Zachorowanie na gorączkę reumatyczną jest związane z predyspozycją, wyrażającą się szczególnie budową powierzchni komórek mononuklearnych DR+ z krwi obwodowej, dzięki czemu mają one wysokie powinowactwo do przeciwciał monoklonalnych określanych symbolem D8/17 [36]. Predyspozycja ta jest uwarunkowana genetycznie najprawdopodobniej autosomalnie, przy czym typ dziedziczenia charakteryzuje się niepełną penetracją. Powyższy marker charakteryzuje się bardzo wysoką swoistością (tylko u 5–15% zdrowych ochotników wykryto obecność przeciwciał D8/17) oraz czułością (aż 90–100% osób z gorączką reumatyczną prezentuje dodatnie miana D8/17) [37, 38]. Murphy i wsp. [39] dowiedli, że u pacjentów z OCD lub zespołem Tourette’a, u których schorzenia pojawiły się w okresie dzieciństwa, stwierdza się poziomy przeciwciał D8/17 istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej, aż w końcu Swedo i wsp. [40] wykazali dodatnie miana D8/17 u 85% spośród przebadanych chorych z PANDAS, co wskazuje na potencjalną możliwość identyfikowania takich pacjentów.

Kryteria diagnostyczne

Ustalono następujące kryteria diagnostyczne dla PANDAS [31, 41]:

1. Obecność OCD i/lub zaburzeń tikowych; objawy obserwowane u chorego muszą spełniać kryteria dla powyższych schorzeń wg DSM-III-R lub DSM-IV.
2. Początek zaburzenia ma miejsce w okresie dzieciństwa, czyli objawy muszą się pojawić przed okresem dojrzewania.
3. Epizodyczne nasilenie objawów; przebieg kliniczny jest nacechowany nagłym początkiem lub dramatycznymi epizodami narastania ciężkości objawów. Często początek epizodu zaostrzenia się objawów jest umiejscowiony przez rodziców w konkretnym dniu i określany jako swoista „eksplozja”. Nasilenie objawów wyraźnie się zmniejsza pomiędzy epizodami zaostrzeń, czasami mają miejsce całkowite remisje.
4. Wyraźny związek z zakażeniem wywołanym przez paciorkowce beta-hemolizujące z grupy A; obserwowany wzrost nasilenia objawów musi być związany czasowo z powyższą infekcją, a więc również skorelowany z dodatnimi posiewami z gardła i ze wzrostem mian przeciwciał przeciwpaciorkowcowych. Stwierdzenie dodatniego posiewu z gardła z jednoczesnym występowaniem objawów, nie połączone z narastaniem miana przeciwciał, wyklucza postawienie rozpoznania [42]. Obecnie przyjmuje się, że winny wystąpić co najmniej 2 epizody zaostrzenia się objawów skojarzone z udokumentowaną infekcją oraz jeden mniejszy epizod nasilenia, któremu towarzyszy spadek miana przeciwciał przeciwpaciorkowcowych [41, 43]. Wzrost miana przeciwciał powinien wystąpić w krótkim czasie po stwierdzonej infekcji, jakkolwiek warto zauważyć, że w gorączce reumatycznej okres utajenia wynosi czasami nawet 6–9 miesięcy, choć typowo obejmuje czas od kilku dni do kilku tygodni [44]. Najszersze zastosowanie ma oczywiście określenie miana przeciwciał przeciw streptolizynie O (ASO). Wzrost ASO występuje jednak u około 80% chorych na gorączkę reumatyczną i dlatego też dopiero określenie przeciwciał dla innych

antygenów paciorkowca, np. dezoksyrybonukleazy B, pozwoliłoby potwierdzić przebyte zakażenie u 100 % chorych [44, 45]. Istnieją 3 typy odpowiedzi ze strony przeciwciał na infekcję paciorkowcą (w zależności od czasu narastania i spadku miana), przy czym należy zaznaczyć, że szybkie wdrożenie leczenia infekcji penicyliną może zmieniać przebieg odpowiedzi, włącznie z całkowitym brakiem wzrostu miana przeciwciał [46, 47, 48]. Inne dowody potwierdzające etiologię paciorkowcą to przebyta płonica oraz wyizolowanie z gardła chorego paciorkowca beta-hemolizującego grupy A, z wykluczeniem przypadków nosicielstwa w obrębie nosogardzieli. W praktyce potwierdzenie zakażenia paciorkowcowego znajduje się często w trakcie analizy retrospektywnej historii chorób pediatrycznych i psychiatrycznych, z uwzględnieniem epizodów zapalenia gardła, zatok, objawów grypopodobnych. Często uwzględnia się także przypadki zapalenia gardła o nieustalonej etiologii, ale połączone z ekspozycją na powyżej wspomniany typ paciorkowca, np. infekcja u bliskiego członka rodziny [31].

5. Występowanie nieprawidłowości w badaniu neurologicznym; podczas epizodu zaostrzenia się choroby wyraźne są objawy nadruchliwości i ruchy przygodne, o charakterze płasawicznym (obecność wyraźnej płasawicy przemawia za rozpoznaniem PS, a nie PANDAS). Kryterium to jest często spełnione, ale nie jest konieczne do postawienia rozpoznania PANDAS [41].

W trakcie badań 50-osobowej grupy dzieci z PANDAS zaobserwowano, że wiek pojawienia się OCD i zaburzeń tikowych wśród tych pacjentów był o blisko 3 lata niższy niż w przypadku pozostałych chorych. Stwierdzono wyraźną przewagę chłopców (2,6:1), przy czym poniżej 8 r.ż. stosunek płci wynosił 4,7:1 [31]. Wśród zaburzeń współistniejących najczęstszymi były: objawy zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (attention deficit/hyperactivity disorder – ADHD) (40%), zaburzenia nastroju (42%) oraz zaburzenia lękowe (32%). Warto podkreślić, że objawy powyższych schorzeń, a w szczególności ADHD również ulegały nasileniu w trakcie infekcji. Dodatkowo zaobserwowano występowanie objawów takich, jak labilność emocjonalna, lęk separacyjny, zachowania niedostosowane do wieku, problemy ze snem, w tym koszmary nocne i nowe rytuały związane z zasypianiem. Pracę zakończono następującymi wnioskami: występuje wiele cech wspólnych dla OCD i zaburzeń tikowych, zarówno pierwotnych, jak i pojawiających się w mechanizmie PANDAS, zwłaszcza w odniesieniu do charakteru i tematyki objawów; zbliżona jest również częstość występowania zaburzeń współtowarzyszących i ich rodzaj; rozkład płci odpowiada poprzednio opisywanemu, jakkolwiek można powiedzieć, że pacjenci z PANDAS bardziej odpowiadają charakterystyce grup pacjentów z OCD i zaburzeniami tikowymi, u których początek schorzenia ma miejsce przed okresem dojrzewania.

Jądra podstawne a PANDAS – pomiary wolumetryczne

Związku pomiędzy popaciorkowcowymi zaburzeniami neuropsychiatrycznymi a patologią w obrębie jąder podstawnych dowodzą badania neuroobrazujące (MRI). Pomiary wolumetryczne prowadzone przez Giedd i wsp. [49] w grupie 34 pacjentów z PANDAS oraz grupie kontrolnej wykazały, że średnie wielkości jądra ogoniastego,

skorupy i gałki bladej są istotnie większe wśród osób chorujących. Nie zaobserwowano natomiast związku między wielkością jąder podstawnych a nasileniem objawów, czy też czasem między początkiem choroby a wykonaniem badania. Dodatkowo wskazano na możliwość zmniejszania się wielkości omawianych struktur, korelującego z poprawą w zakresie nasilenia objawów podczas leczenia plazmaferezą, podczas gdy wielkość jąder podstawnych znacznie przekraczająca normę dla wieku jest obserwowana w czasie narastania mian przeciwciał i dodatnich posiewów z gardła [50] (na związek wysokich mian przeciwciał przeciwpaciorkowcowych u pacjentów z OCD i ADHD z większymi rozmiarami skorupy i gałki bladej wskazuje także inne badanie [51]).

Autorzy podkreślają, że ich obserwacje pozostające w zgodzie z wynikami prac prowadzonych wśród pacjentów z płasawicą Sydenhama [52] potwierdzają mechanizm autoimmunologicznego uszkodzenia jąder podstawnych u pacjentów z PANDAS. Twierdzą, że brak związku między nasileniem objawów a wielkością jąder podstawnych, podobnie jak u pacjentów z płasawicą, wyklucza proste zależności między rozmiarem struktur a mechanizmem patofizjologicznym. Najprawdopodobniej jednak zmiany zachodzące w jądrach podstawnych mają charakter zapalny, a obserwowane zmiany wolumetryczne są wyrazem obrzęku zapalnego. Jądra podstawne są zaopatrywane w krew jedynie przez tętnice końcowe przedniej i środkowej tętnicy mózgu i nie mają żadnego zabezpieczenia w postaci krążenia obocznego. Dlatego też przedłużanie się obrzęku albo nawracające epizody zapalenia mogą doprowadzić do zamknięcia światła tętnic i martwicy niedokrwionego obszaru, a w konsekwencji zmniejszenia się wielkości omawianych struktur, niezależne od prowadzonego leczenia [50].

Sugerowane leczenie

W leczeniu zaburzeń powstających w mechanizmie PANDAS zalecane jest dwukrotne podanie we wlewie dożylnym immunoglobuliny (IG) ludzkiej w dawce 1 g/kg w ciągu dwóch kolejnych dni bądź wymiana plazmy (WP) wykonywana seryjnie w odstępach 1 dnia lub więcej [34, 53, 54]. Immunoglobulina ludzka zawierająca IgG wszystkich podklas, dzięki obecności tzw. wolnych regionów Fc może wiązać się z komórkami mającymi odpowiednie receptory, m.in. z krążącymi białkami, czy też składowymi dopełniaczami [55]. Z drugiej strony wymiana plazmy polega na zastąpieniu frakcji płynnej krwi roztworem białek o podobnych właściwościach fizycznych, ale nie zawierającym wielu naturalnych składników, takich jak przeciwciała, cytokiny, elementy komplementu, hormony czy też białka wiążące plazmę [56]. Skuteczność powyższych metod związana jest więc najprawdopodobniej z efektem immunomodulującym [57].

Perlmutter i wsp. [58] dokonali porównania efektów leczenia z wykorzystaniem omawianych metod oraz placebo (roztwór soli podany dożylnie). Nasilenie objawów w 30-osobowej grupie pacjentów było oceniane wyjściowo oraz po 1 i 12 miesiącach od zakońzonego leczenia, z wykorzystaniem narzędzi przeznaczonych do oceny OCD, tików, lęku, depresji i ogólnego funkcjonowania. Po 1 miesiącu zaobserwowano istotne zmniejszenie się nasilenia objawów obsesyjno-kompulsyjnych i lęku oraz poprawę w zakresie ogólnego funkcjonowania wśród osób leczonych IG i WP, a także zmniejsz-

szenie się nasilenia tików u leczonych WP. Po 1 roku poprawę w zakresie nasilenia objawów oceniono u około 80% pacjentów również jako znaczną lub bardzo znaczną. Zakładając, że powyższe metody powodują blokowanie (IG) bądź usuwanie (WP) przeciwciał przeciwpaciorkowcowych, należałoby spodziewać się trwałego efektu terapeutycznego przy prowadzonej jednocześnie profilaktyce przeciwpaciorkowcowej. Zmiana nasilenia objawów winna być proporcjonalna do liczby wyeliminowanych przeciwciał i następować stopniowo. U większości pacjentów największą poprawę obserwowano jednak nawet w kilka tygodni po zakończonym leczeniu. W świetle powyższych obserwacji trudno także zrozumieć, dlaczego zaostrzenie się objawów w mechanizmie PANDAS następuje szybko, zaraz po pojawieniu się infekcji paciorkowcowej, podczas gdy miana przeciwciał narastają powoli, oraz w jaki sposób IG i WP prowadzą do zmian wolumetrycznych w obrębie jąder podstawnych. Jak podkreślają sami badacze, dokładne wyjaśnienie mechanizmu działania obu metod wymaga dalszych badań. Brak efektu terapeutycznego placebo w odniesieniu do objawów obsesyjno-kompulsyjnych jest znane z innych badań [59], warto jednak o tym wspomnieć, zwłaszcza że w powyższym badaniu placebo było podawane w sposób inwazyjny.

Brak w chwili obecnej danych potwierdzających skuteczność stosowania profilaktyki przeciwpaciorkowcowej, takiej jak w gorączce reumatycznej. Wstępne badania w tym zakresie wykonane metodą podwójnie ślepej próby (cross-over) z wykorzystaniem doustnej penicyliny (250 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych) nie przyniosły rozstrzygających wyników [60]. W obu fazach badania wykazano zbliżoną liczbę infekcji paciorkowcowych, ponadto nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie nasilenia objawów obsesyjno-kompulsyjnych czy też tików. Również autorzy doniesień opisujących korzystne efekty leczenia pacjentów z PANDAS z zastosowaniem amoksyliny nie są w stanie odpowiedzieć na pytanie, w jakim mechanizmie następuje poprawa i z jakimi zmianami immunologicznymi jest ona związana [53, 61].

Podsumowanie

Popaciorkowcowe autoimmunologiczne zaburzenia neuropsychiatryczne u dzieci winny być rozumiane nie jako przeoczone przypadki gorączki reumatycznej, ale jako wyraz odmiennej odpowiedzi na zakażenie paciorkowcem beta-hemolizującym z grupy A, zdeterminowanej podatnością genetyczną, poziomem dojrzałości układu nerwowego w czasie infekcji, czy też specyfiką interakcji z florą bakteryjną gospodarza. Być może przeciwciała reagujące krzyżowo rozpoznają w przypadku płasawicy Sydenhama populację komórek odmienną od tej, która jest odpowiedzialna za powstawanie objawów obsesyjno-kompulsyjnych czy też tików [62, 63]. Trudno ostatecznie rozstrzygać o zależnościach między genetycznymi i środowiskowymi uwarunkowaniami PANDAS, zwłaszcza w świetle badań Lougee i wsp. [64], którzy wykazali, że wśród rodziców i krewnych pacjentów z PANDAS, OCD lub zaburzeniami tikowymi występują one istotnie częściej niż w grupie osób zdrowych, ale nie stwierdza się istotnych różnic w tym zakresie w odniesieniu do grupy dzieci z OCD lub zaburzeniami tikowymi, chorujących bez udziału autoimmunizacji paciorkowcowej.

Przyjęcie za Swedo i wsp. [31] modelu patogenetycznego: patogen + podatność genetyczna → odpowiedź immunologiczna → płasawica Sydenhama lub PANDAS (objawy neuropsychiatryczne), ogranicza możliwość traktowania PANDAS jako odrębnego zespołu chorobowego. Z drugiej strony każdy element powyższego modelu może stać się punktem wyjścia dalszych badań czy też ewentualnych interwencji terapeutycznych, np. podatność może być zmieniona poprzez prowadzenie profilaktyki antybiotykowej albo immunizacji przeciwpaciorkowcowej. Przemawia to za koniecznością ukierunkowywania rozpoznania w przypadku ostrego rzutu, bądź narastania nasilenia objawów obsesyjno-kompulsyjnych lub tików powiązanych z zakażeniem górnych dróg oddechowych [33, 34].

Płeć męska, choć nie wiadomo dlaczego, wydaje się predestynować do PANDAS; wrażliwość determinuje również wiek pacjenta (największe ryzyko infekcji paciorkowcowych jest obserwowane do 12 r. ż.). Wydaje się, że zmiany zachodzące w toku rozwoju i dojrzewania zmniejszają podatność na autoimmunizację paciorkowcową, gdyż dzieci z pierwotną predyspozycją zaczynają (przypuszczalnie) wytwarzać przeciwciała przeciwko białku reumatogennemu M6 paciorkowców, co oznacza produkcję przeciwciał rozpoznających wszystkie elementy GABHS [cyt. za 31].

Warto podkreślić, że popaciorkowcowym zaburzeniom neuropsychiatrycznym istotnie częściej towarzyszą objawy w postaci nadruchliwości, impulsywności oraz zaburzeń uwagi, które spełniają kryteria dla ADHD, ale nie są obecne przed 6 r.ż. [31], w związku z czym prawdopodobne jest, że pojawiają się one w takim samym mechanizmie. Częściowo hipotezę tę potwierdzają badania [51], w których wykazano u osób z ADHD (również w przypadku współwystępowania OCD lub zaburzeń tиковych) poziomy przeciwciał przeciwpaciorkowcowych istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Powyższe obserwacje pozostają w ścisłym związku z pracami dotyczącymi możliwości powstawania w mechanizmie PANDAS niektórych postaci takich schorzeń, jak zaburzenie lęku separacyjnego, jadłowstręt psychiczny [65], dysmorfofobia [66], czy też występowania objawów psychopatologicznych w omawianym mechanizmie u osób dorosłych [67, 68].

Możliwość występowania zaostrzeń objawów u pacjentów z PANDAS, bez związku z infekcją GABHS, dowodzą nie tylko dane kliniczne [31], ale również podobne przypadki opisywane wśród pacjentów z płasawicą Sydenhama [69]. Powyższe obserwacje nie przeczą teorii dotyczącej odpowiedzi immunologicznej, według której odpowiedź pierwotna jest specyficzna, skierowana przeciw szczególnemu epitopowi paciorkowca, natomiast wtórna może mieć charakter uogólniony [70]. Uważa się zatem, że paciorkowce są inicjatorem reakcji immunologicznej, a kolejne zaostrzenia objawów mogą być wywoływane przez infekcje wirusowe, inne bakterie, bądź też może być to odpowiedź immunologiczna nie związana z infekcją (odczyny alergiczne). Stąd też brak dowodów potwierdzających zakażenie paciorkowcowe w kolejnym nasileniu objawów nie wyklucza mechanizmu PANDAS, jakkolwiek rozpoznanie to nie może być postawione bez ustalenia wyraźnego związku między zaostrzeniem się objawów a zakażeniem GABHS i narastaniem mian przeciwciał w jakimkolwiek momencie choroby [31]. Z drugiej strony wzrost miana przeciwciał przeciwpaciorkowcowych w połączeniu ze zmianą nasilenia pojedynczego objawu nie potwierdza mechanizmu

PANDAS, gdyż miano przeciwciał pozostaje wysokie przez wiele miesięcy po infekcji. W takiej sytuacji, aby potwierdzić rozpoznanie PANDAS, niezbędne jest wykazanie, że spadek nasilenia objawów jest związany z obniżaniem się miana przeciwciał.

Trudno w chwili obecnej ustalić, jak wiele dzieci z OCD czy też zaburzeniami tиковymi choruje w wyniku autoimmunizacji paciorkowcowej oraz jaki jest dalszy przebieg ich choroby. Trudno rozstrzygnąć, czy są to pacjenci, u których objawy obsesyjno-kompulsyjne bądź tiki przemijają całkowicie, gdyż skończył się związany z wiekiem okres szczególnej wrażliwości na infekcje paciorkowcowe, czy też może są to dzieci, u których zaburzenie ma przewlekły i oporny na leczenie przebieg, ponieważ nawracające infekcje nieodwracalnie uszkadzają jądra podstawne.

Opis przypadków

I. 11-letni chłopiec wielokrotnie hospitalizowany na oddziałach psychiatrycznych i pediatrycznych z rozpoznaniem zespołu Gilles de la Tourette'a, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego, ADHD, dysleksji, dysgrafii.

Rodzice z wykształceniem wyższym; ojciec nadużywał alkoholu, impulsywny. W rodzinie ze strony ojca występowały tiki ruchowe oraz przypadki upośledzenia umysłowego. Rodzice chłopca rozeszli się, gdy miał 1,5 roku: kontakty z ojcem sporadyczne.

Chłopiec urodzony z C II, P I. W ciąży urazy – matka bywała bita przez męża. Poród i okres okołoporodowy bez powikłań. Rozwój psychoruchowy prawidłowy, poza rozwojem mowy (pierwsze słowa 1 r. ż., zdania 3,5 r. ż.). Od 3 r. ż. częste infekcje dróg oddechowych; stwierdzono alergię wieloważną. W 5 r. ż. rozpoznano 50% ubytek słuchu, bez ustalenia podłoża etiologicznego. Od 4 r. ż. problemy z zachowaniem w przedszkolu: był agresywny wobec innych dzieci, nie dawał się podporządkować. W 5 r. ż. pojawiły się objawy obsesyjno-kompulsyjne, głównie pod postacią rytuałów upewniania się oraz związanych z powtarzaniem czynności, z wciąganiem w tło matki (musiała odpowiadać na pytania w określony sposób; przy odmowie wykonania rytuału – agresja czynna). Od 6 r. ż. wystąpiły tiki ruchowe i głosowe, proste i złożone, liczne tiki rzutowane i kompulsyjne. Od rozpoczęcia nauki w szkole duże problemy ze skupieniem uwagi, impulsywnością, nadrucliwością, liczne konflikty z kolegami.

Po raz pierwszy leczony farmakologicznie w 6 r.ż. haloperidolem z dość dobrym efektem, problemem była senność i wzrost masy ciała. W 7 r. ż. hospitalizowany z powodu nasilenia objawów: tiki codziennie w seriach trwających do kilku godzin; objawy obsesyjno-kompulsyjne miały postać skomplikowanych rytuałów dotyczących chodzenia, powtarzania czynności, dotykania przedmiotów. Większość natręctw przebiegała z włączaniem matki (np. nie wolno jej było mówić, kiedy chłopiec miał tiki lub wykonywał rytuał). W badaniu pediatrycznym stwierdzono otyłość oraz niedosłuch, w badaniu neurologicznym niezgrabność ruchową. W badaniu psychiatrycznym zaobserwowano niepokój ruchowy, poza tym chłopiec był dobrze zorientowany, w pełnym kontakcie, dobrym nastroju, bez objawów wytwórczych; jako problem zgłaszał „odruchy” – tiki oraz duże poczucie choroby. W odniesieniu do objawów obsesyjno-kompulsyjnych częściowo bezkrytyczny. Wyraźne były elementy lęku przed separacją z matką. W

badaniach dodatkowych ASO 644 IU/ml, bez innych cech stanu zapalnego. W wymazie z gardła obecny był *Staphylococcus aureus*. Rozpoczęto leczenie klonidyną w dawkach wzrastających, z dość dobrym efektem. Rozpoczęto terapię indywidualną ekspozycyjną oraz psychoedukację i trening umiejętności wychowawczych matki. Ze względu na spadki RR podczas podawania klonidyny, stopniowo zmieniono leczenie na risperidon. W czasie kolejnych tygodni wyraźna poprawa funkcjonowania, zmniejszenie się liczby tików i natręctw, poprawa zachowania i relacji z rówieśnikami na oddziale.

Po upływie kilku miesięcy ponownie wystąpiło nasilenie tików głosowych i ruchowych, objawów obsesyjno-kompulsyjnych oraz zachowań impulsywnych. Analiza dokumentacji wskazywała na możliwy związek zaostrzeń objawów z infekcjami górnych dróg oddechowych. Ponownie hospitalizowany w celu rozważenia możliwości występowania objawów w mechanizmie PANDAS. W badaniach wartości ASO kolejno 644 IU/ml, 517 IU/ml, 526 UI/ml. Chłopiec zgłaszał dolegliwości bólowe w obrębie stawów barkowych, trudno było jednak ustalić ich etiologię (ból z przeciążenia – tiki obejmowały także obręcz barkową?). EKG – poza tachykardią 120/’ – w granicach normy. Kontynuowano leczenie risperidonem oraz klonidyną, z dobrą tolerancją i efektem terapeutycznym, prowadzono terapię rodzinną (systemową). W czasie pobytu w klinice nastąpiła stopniowa normalizacja nasilenia tików, wypisany z zaleceniem stopniowego odstawiania risperidonu.

Po wypisaniu z kliniki objawy w zmiennym nasileniu. Chłopiec był konsultowany w Instytucie Reumatologii, gdzie potwierdzono prawdopodobną etiologię paciorkowcową zaburzenia, zlecając leczenie fenoksymetylpenicylinę w dawce terapeutycznej 6 000 000 j./dobę przez 14 dni, a następnie przez 3 miesiące w dawce podtrzymującej, nie obserwując jednak wyraźnego wpływu na nasilenie tików i objawów obsesyjno-kompulsyjnych. Po miesiącu podjęto próbę leczenia klomipraminą, ze względu na nasilenie natręctw, głównie dotyczących powtarzania i sprawdzania. W 3 dniu leczenia wystąpiło zaczerwienienie i złuszczenie się skóry na dłoniach; mimo natychmiastowego odstawienia leku objaw utrzymywał się 2 tygodnie. W krótkim czasie wystąpiło gwałtowne nasilenie tików, głównie rotacyjnych tułowia, natręctw polegających na konieczności przesuwania przedmiotów w polu widzenia oraz rytuałów z wciąganiem w nie matki. Przy ponownym przyjęciu do szpitala obserwowano tiki uniemożliwiające niemal chodzenie i jedzenie. Przy próbie zwiększania dawki risperidonu wystąpiła nasilona senność i ślinienie się. Włączono klorazepat z dobrym efektem. Leczenie farmakologiczne łączono z terapią behawioralną i psychoedukacją matki. Ze względu na wstępne rozpoznanie PANDAS podjęto decyzję o próbie leczenia immunoglobulinami we wlewie dożylnym. Chłopiec otrzymał sandoglobulinę w dawce 1 g/kg, łącznie 52 g we wlewie przez 20 godzin. Po wlewie stan ogólny pacjenta był dobry, zaobserwowano niewielką poprawę w zakresie nasilenia tików. Wypisany z zaleceniem dalszego leczenia ambulatoryjnego i przyjmowania risperidonu oraz klorazepatu.

W ciągu następných miesięcy miały miejsce kolejne 2 hospitalizacje z próbą dołączenia do farmakoterapii fluoksetyny, sulpirydu oraz pimozydu, a następnie powrotu do haloperidolu, jednak bez wyraźnego wpływu na stan pacjenta. Przed jedną z hospitalizacji nasilenie objawów wyraźnie skojarzone w czasie z infekcją dróg

oddechowych. W wykonanych badaniach ASO 599 u/ml. Wykonano badanie MRI głowy – bez odchyłań.

Ponowny pobyt na oddziale spowodowany był narastaniem zachowań agresywnych, obniżeniem nastroju, włącznie z myślami samobójczymi. Przed hospitalizacją chłopiec był leczony ambulatoryjnie olanzapiną, klomipraminą (bez reakcji alergicznych!), karbamazepiną, z niewielkim wpływem na nasilenie objawów, w połączeniu z oddziaływaniami psychoterapeutycznymi (techniki behawioralne modyfikacji zachowań chłopca – system żetonowy, program Carroll Sutton). Na oddziale bardzo agresywny; próby nawiązania kontaktu z chłopcem prowadziły do nasilenia się objawów oraz zachowań agresywnych. Leczony risperidonem, klomipraminą, w połączeniu z oddziaływaniami psychoterapeutycznymi. Dodatkowo ponownie podjęto próbę antybiotykoterapii, podając amoksycylinę w dawce 1,5 g/dobę przez 3 tygodnie, przy wartościach ASO 732 IU/ml. W efekcie uzyskano pewną poprawę w zakresie nasilenia objawów i funkcjonowania chłopca.

W ciągu następnych 6 miesięcy dokonano zmiany leczenia w warunkach ambulatoryjnych na sertralinę i haloperidol, ze zmiennym skutkiem. Ponownie przeprowadzono antybiotykoterapię amoksycyliną w dawce 1,5 g/dobę przy wartościach ASO 937 IU/ml, a następnie 767 IU/ml. Po odstawieniu antybiotyku w krótkim czasie wystąpiło ponowne nasilenie objawów. W czasie ostatniej hospitalizacji w obrazie klinicznym obserwowano tiki ruchowe pod postacią ruchów rotacyjnych, wyrzutów kończyn górnych oraz głowy, tiki głosowe (cmokania oraz pochrząkiwania). Dodatkowo występował przymus uderzania w przedmioty, ocierania się o ścianę, głębokiego wciągania powietrza. Próba przeszkodzenia w wykonywaniu czynności lub odezwanie się w ich trakcie wyzwała przymus powtórzenia czynności. Przy przyjęciu do szpitala ASO 654 IU/ml. Leczony farmakologicznie ponownie fluwoksaminą i kolejno haloperidolem, klonidyną, risperidonem. Podjęto decyzję o przeprowadzeniu plazmaferezy, która została wykonana z dostępu do żyły podobojczykowej. Zabieg wykonano 5-krotnie z częstotliwością co 1–2 dni, z dobrą tolerancją ze strony chłopca i bez objawów ubocznych. Każdorazowo wymieniano około 4000 ml osocza, podając 400–500 ml osocza mrożonego „O” Rh/+, 2500 ml 5% albumin oraz 100 ml płynu Ringera. Zlecono także fenoksymetylpenicylinę w dawce 2 000 000 j./dobę przez sześć miesięcy. ASO przy wypisaniu 513 IU/ml. Chłopiec wypisany w stanie umiarkowanej poprawy, powrócił do szkoły.

II. 12-letnia dziewczynka pozostająca przez kilka lat pod opieką poradni neurologicznej ze względu na upośledzenie umysłowe, nadruchliwość, ruchy mimowolne.

Rodzice z wykształceniem zawodowym, zdrowi; w rodzinie nie było chorób OUN, tików, upośledzenia umysłowego. Dziewczynka urodzona z C I, P I; w czasie ciąży matka miała kilka infekcji wirusowych, poród miał miejsce w 7 dni po odejściu wód płodowych, cięciem cesarskim. Dziecko urodzone w zamartwicy, spędziło 5 dni na oddziale intensywnej opieki medycznej. Rozwój psychoruchowy dziewczynki opóźniony: siadała w 9 m.ż., wstawała w 12 m.ż., chodziła w 18 m.ż., pojedyncze słowa w 20 m.ż.; do tej pory mówi prostymi zdaniami. Uczęszczała do przedszkola integracyjnego, obecnie uczy się w szkole specjalnej. Stwierdzono upośledzenie umysłowe w stopniu lekkim II=62.

W 5 r. ż., po infekcji górnych dróg oddechowych, nagle pojawiły się ruchy mimo-

wolne: oblizywanie górnej wargi, ruchy głową, tiki dystoniczne w obrębie kończyn górnych o zmiennym nasileniu. Rozpoczęto leczenie w poradni neurologicznej różnymi lekami, w różnych kombinacjach (fenobarbital, tiorydazyna, klorazepat, chlorprotiksen, hydroksyzyna, karbamazepina, kw. walproinowy, imipramina) bez wyraźnego efektu (po haloperidolu obserwowano silne dyskiinezy oraz zaburzenia połykania). W 6 r. ż. hospitalizowana na oddziale neurologii dziecięcej, gdzie wykonano badania diagnostyczne: chromatografia cienkowarstwowa w normie, kariotyp prawidłowy żeński, test metaboliczny moczu w normie, wynik badania moczu na kwasy organiczne GCMS w normie, przeciwciała przeciwko *Toxoplasma gondii*, *Lestria monocytogenes*, Cytomegalovirus w normie, ASO 900 IU/ml. Zastosowano leczenie debecyliną, po zakończeniu którego ASO < 200 IU/ml (trudno ocenić związek między antybiotykoterapią a nasileniem tików, gdyż w tym czasie dziewczynka była leczona kilkoma, zmieniającymi się lekami).

Od 10 r. ż. dziewczynka została objęta opieką psychiatrycznej poradni przyklinicznej. W badaniu fizykalnym stwierdzono małowłowie, dyskretne cechy dysmorficzne (krótki język i wędzidełko, nisko osadzone uszy). W badaniu psychiatrycznym początkowo niepokój ruchowy, poza tym prawidłowa orientacja, dobra komunikacja pozawerbalna, słaba werbalna, silna więź emocjonalna z rodzicami. Obserwowano tiki ruchowe dotyczące twarzy, kończyn górnych i dolnych, pojedyncze tiki wokalne typu chuchania i cmokania. W badaniach dodatkowych stwierdzono ASO 300 IU/ml, poza tym bez odchyłań w badaniach biochemicznych.

Odstawiono dotychczasowe leczenie. Rozpoczęto podawanie risperidonu w dawce do 3,5 mg/24 h, uzyskując wyraźną poprawę w zakresie nasilenia tików, aż do ich ustąpienia, oraz niewielką poprawę w zakresie nadruchliwości. Po prawie 8 miesiącach dobrego funkcjonowania dziewczynka zachorowała na anginę. Po mniej więcej 3 tygodniach pojawiły się tiki o narastającej częstości: tiki dystoniczne tułowia, tiki kończyn dolnych, tiki złożone (podskoki, uderzanie się w głowę) oraz tiki wokalne (pochrząkiwania, piski). Wystąpiły także objawy lękowe: strach przed zostaniem samej, ciemnością, wyjściem z domu, oraz wcześniej nigdy nie obserwowane czynności natrętne: upewnianie się, pytania natrętne, rytuały czystościowe (przebieranie się). W 2 miesiące od nawrotu objawów ASO wynosiło 900 IU/ml. Rozpoczęto podawanie amoksycyliny w dawce 750 mg/24h, przy czym kontynuowano leczenie risperidonem w dawce 3,5 mg/24h. Poprawę zaobserwowano po mniej więcej 2 tygodniach antybiotykoterapii: ustąpienie objawów obsesyjno-kompulsyjnych, znaczne zmniejszenie się częstości i nasilenia tików (ustąpienie tików tułowia oraz tików złożonych), znaczne zmniejszenie się objawów lękowych (zaczęła ponownie sama wychodzić na podwórko). Po 3 miesiącach wartość ASO 800 IU/ml; stan dziewczynki był stabilny, lecz ze względu na znaczny przyrost masy ciała zmieniono leczenie przeciwtkowe: odstawiono risperidon z jednoczesnym rozpoczęciem podawania klonidyny w dawkach wzrastających do 0,225 mg/24h, uzyskując dalszą, choć już nieznaczną poprawę w zakresie częstości tików oraz nadruchliwości, natomiast wyraźną w zakresie objawów niepożądanych (schudła 4 kg). W wieku 11,5 lat: ASO 300 IU/ml, stan stabilny, pojedyncze tiki ruchowe, kontynuacja leczenia klonidyną w dawce 0,225 mg/24h w 4 dawkach podzielonych. Kolejne badanie w 12 r. ż.: pojedyncze tiki ruchowe występujące co

kilka dni, leczenie bez zmian.

Ñndld'ñieęęiaúíl róñicęóóñeāc=łñećł ílédid'ñcōórnđc=łñećł írdórlíc' ó álñlé (PANDAS). Id'čáríćł 2 ñeō=flā

Ñiāldéříćł

Čřáríćł: Đđiālāłi íačđ řeñóřeüüó āiççđłicę íř ñleo đ'ñcōc=łñećó írdórlícę ó álñlé č eřeialęc, eřñidúł eiaōñ đřęāčāřñūñ' ā đlçóeüññł ñndld'ñieęęiaúie róñicęóółicęřóčč.

Éłñā: Đđñelēłü āřiiúł, iñññ' ũclñ' ñndld'ñieęęiaúó róñicęóółicęřóččüüó ílédid'ñcōórnđc=łñećó írdórlícę ā ečāłđřñdóđł ñ 1995 āiāř āi ířññ' ũlāi āđłēłic. İñiālñł āičēříćł iāđřüłił íř đ'řñielóřicę, eřēřñčōčęřóč, āčřāññāčęō č ēł=łicł. Āē' čēēřñđřóčč ŷñie đđiāēłēü čññelāiāřic' đđčāłāłił íđ'čñříćł ečēic=łñećē eřđñčü 2 āłñlé ñ' ñ' cłēüčē ñčēđñieřēč iāñłñcēiñ-eřēđ'ōeüñčāiñāi ñčđř č āielćic Ččēü āł Nódłññř.

Đlçóeüññřü: Đđñññđld'ñieęęiař' róñicęóółicęřóč, đđi-āčāčēiēō, 'āē' łññ' ŷñčēiāc=łñećē őřeñidie ā đřęāčēčē ílęñidúō āłññećō őidē iāñłñcēiñ-eřēđ'ōeüñčāiñāi ñčđř, ř ñřećł írdórlícę ñ ñčēđñieřēč íłđđicęāřeüüó ñčēiā, ñřećł č ñ āielćüť Ččē' āł Nódłññř, Óidł' Nčāłđāřēř, eřñđř' 'āē' łññ' ílāđēiāc=łñećē eřicōłññřóčłē đlāēřñc=łñećē ečōđřāęč ā ñřećō ñeō=ř' ő đřññēřñđčāřłññ' eřę đ'ñłiočřeüiř' eialēü đ'řñiočçčēiēiāc=łñećiāi ēłóřicęēř. Āüřł őeřęřiiř' āčđ'ñłčř ñā' čříř' ñ' ířāēřālic' ēč, ē.đ.,iñññ' ũčōñ' e' ířēč=čť iāñłñcēiñ-eřēđ'ōeüñčāiñāi ñčēđñieřā ó āłñlé, āielćüčō đlāēřñc=łñećē ečōđřāęē, ř ñřećł ññóúłññāiāřic' iāñłñcēiñ-eřēđ'ōeüñčāiñāi č āielćic Ččē' āł Nódłññř.

Āüāiāü: Čññelāiāřic', đđiālāłił đđi ñřeie ñlēł, đ'řāēi' řñ íř čāłñcōčęřóčť āłñlé ñ āđřēřñc=łñećē íř=řēiē āielćic čēč ēł āiēüřčē đññie őñ' ēłēlic' āielćiliiüō ñčēđñieřā, ñā' čřiiüō đđi āđłēlic' ñ čiolęōčłē, āüčāřiiē ñndld'ñieęęēřēč āŷñř-āłēiēččđóťüčō čę āđóđ'đ'ü Ř. Čāłñcōčęřóč' ñřećō ñeō=flā 'āē' łññ' čñótiāiē đ'oięñie āē' đ'ñelāóťüčō čññelāiāřicę ířā đ'řñiālilñc=łñećē eialēüť, ř ñřećł čññelāiāřicę iāüō, đ'ñłiočřeüüó āiçęicíññlé ēł=lic'. İññiełiñ iñiāōiāčēđ đđiāiāčñü řeñóřeüüił čññelāiāřic', đđlčāł āñlāi iñññ' ũčōñ' e' ñřeie őidēł PANDAS, ř ñřećł ířā őññřiāēlicłē ñā' čłē ñ cłēüč, ílēłēč íđ'čñüāřlēüł, āi ñlāi āđłēlic, đ'ñcōc=łñećēč írdórlíc' ēč ó āłñlé č eřeialęc.

Autoimmunologische neuropsychiatrische Störungen bei Kindern verbunden mit Streptokokkus (PANDAS). Beschreibung von 2 Fällen

Zusammenfassung

Ziel: Die Übersicht der aktuellen Ansichten zum Thema psychische Störungen bei den Kindern und Jugendlichen, die sich als Folge der Streptokokkusoimmisierung entwickeln können.

Methode: Es wurden die Angaben zu den autoimmunologischen neuropsychiatrischen Störungen in der Literatur nach 1995 bis jetzt besprochen mit besonderer Berücksichtigung vom Pathomechanismus, und der Klassifizierungsfragen, diagnostischen und therapeutischen Fragen. Es wurden 2 Fälle der Kinder mit schwerer Intensität der obsessiv – kompulsiven Störung und Gilles de la Tourette Syndrom beschrieben.

Ergebnisse: Streptokokkusoimmisierung ist ein wahrscheinlicher ätiologischer Faktor in der Entwicklung mancher Gestalten der obsessiv-kompulsiven Störungen bei den Kindern oder Tics und Gilles de la Tourette Syndrom. Sydenhamasche Chorea, die eine neurologische Folge des rheumatischen Fiebers ist, ist in diesen Fällen als potentielles Modell vom pathophysiologischen Mechanismus in Erwägung genommen. Die obige Hypothese wurde aus der Beobachtung geleitet, ua. zur Anwesenheit der obsessiv-kompulsiven Störungen bei den Kindern, die an rheumatisches Fieber krank sind, und auch aus der Beobachtung der Anwesenheit der obsessiv-kompulsiven Störungen und des Gilles de la Tourette Syndroms.

Schlussfolgerungen: Die Untersuchungen in diesem Bereich lassen die Kinder mit dra-

matischem Beginn der Störung oder mit der Intensität der Symptome identifizieren, die momentan mit der durch Streptokokkus von der A Gruppe verursachten Infektion verbunden sind. Die Identifizierung solcher Fälle ist ein Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen an dem pathogenetischen Modell, und auch für Untersuchung neuer potentieller Behandlungsmethoden. Zweifellos sind weitere Untersuchungen notwendig, vor allem solche, die die Natur von PANDAS selbst betreffen, auch an den Zusammenhängen mit anderen als bisher beschriebene psychische Störungen bei den Kindern und Jugendlichen.

Les troubles neuropsychiatriques comme résultat des infections des streptocoques chez les enfants (PANDAS) – description de 2 cas

Résumé

Objectif: Revue de récentes conceptions concernant les troubles psychiques des enfants et des adolescents qui ont subi les infections des streptocoques.

Méthode: on analyse la littérature en question des années 1995–2002 – on analyse surtout: mécanisme, classifications, diagnostics, thérapies. Pour bien illustrer ce problème on décrit 2 cas des enfants souffrant des troubles obsessifs – compulsifs graves et du syndrome de la Tourette.

Résultats: Auto-immunisation après l'infection des streptocoques constitue un facteur étiologique probable dans le développement de certaines formes des troubles obsessifs-compulsifs, des troubles avec les tics et le syndrome de la Tourette chez les enfants. La chorée de Sydenham, qui est manifestation neurologique de la fièvre rhumatismale, est traitée ici comme modèle potentiel du mécanisme pathophysiologique. Cette hypothèse base aux observations touchant la présence des symptômes obsessifs – compulsifs chez les enfants souffrant de la fièvre rhumatismale, ils coexistent aussi dans la syndrome de la Tourette.

Conclusions: Recherches en question permettent d'identifier les enfants avec le début dramatique de maladie ou avec l'exacerbation des symptômes, liés temporairement avec l'infection causée par les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A. Cette identification est point de départ pour les recherches futures du modèle pathogénique et de nouvelles thérapies. Il est nécessaire de continuer les recherches sur la nature des troubles PANDAS ainsi que sur ses relations avec d'autres troubles mentaux chez les enfants et les adolescents.

Piśmiennictwo

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3 rd ed., rev. (DSM-III-R). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4 th ed., rev. (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1995.
3. Leckman JF, Cohen DJ. *Tourette's syndrome – tics, obsessions, compulsions*. New York: John Wiley & Sons; 1999.
4. Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H. *Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases*. Arch. Gen. Psychiatry 1989; 46: 335–341.
5. Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GEP. *Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder*. Arch. Gen. Psychiatry 1986; 43: 1180–1182.
6. Randolph C. *Tourette's syndrome in monozygotic twins. Relationship of tic severity to neuro-psychological function*. Arch. Neurol. 1993; 50: 725–728.
7. Swedo SE. *Sydenham's chorea: A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders*. J. Am. Med. Association 1994; 272: 1788–1791.

8. Peterson BS i in. *Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images*. *Neurol.* 1993; 43, 941–949.
9. Singer HS i in. *Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette syndrome*. *Neurol.* 1993; 43, 950–956.
10. Cheek K i in. *Regional cerebral blood flow changes associated with tics in Gilles de la Tourette syndrome*. *Neurol.* 1994; 44 (supl.), A334.
11. Rieddle MA i in. *SPECT imaging of cerebral blood flow in Tourette syndrome*. W: Chase TN, Friedhoff AJ, Cohen DJ, red. *Advances in neurology*, vol 58. New York: Raven Press; 1992, s. 207–211.
12. Nee LE, Caine ED, Polinsky RJV. *Gilles de la Tourette's syndrome. Clinical and family study of 50 cases*. *Ann. Neurol.* 1980; 7: 41–49.
13. Boone KB, Ananth J, Philpott L. *Neuropsychological characteristics of nondepressed adults with obsessive-compulsive disorder*. *Neuropsychiatr. Neuropsychol. Behav. Neurol.* 1991; 4: 96–109.
14. Insel TR, Donnelly EF, Lalakea ML, Alterman IS, Murphy DL. *Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder*. *Biol. Psychiatr.* 1983; 18: 741–751.
15. Adams PL. *Obsessive children*. New York: Penguin Books; 1973.
16. Hollander E, Schiffman E, Cohen B, Rivera-Stein MA. *Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990; 47: 27–32.
17. Rapoport JL. *Childhood obsessive-compulsive disorder*. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1986; 27: 289–296.
18. Thomsen PH, Jensen J. *Latent class analysis of organic aspects of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents*. *Acta Psychiatr. Scand.* 1991; 84: 391–395.
19. Baxter LR, Phelps ME. *Local cerebral glucose metabolic rates in OCD*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987; 44: 211–218.
20. Swedo SE, Schapiro MB. *Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive compulsive disorder*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989; 46: 518–523.
21. Swedo S, Pietrini P, Leonard HL. *Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive compulsive disorder*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992; 49: 690–694.
22. Chapman AH, Pilkey L, Gibbons MJ. *A psychosomatic study of eight children with Sydenham's chorea*. *Pediatr.* 1958; 21: 582–595.
23. Freeman JH, Aron AM, Collard JE. *The emotional correlates of Sydenham's chorea*. *Pediatr.* 1965; 35: 42–49.
24. Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, Casey BJ, Mannheim GB, Lenane MC, Rettew DC. *Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance*. *Pediatr.* 1993; 91: 706–713.
25. Husby G, van de Rijn I, Zabriskie J, Abdin ZH, Williams RC. *Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever*. *J. Ex. Med.* 1976; 144: 1094–1110.
26. Swedo SE, Rapoport J, Cheslow D, Leonard H. *High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea*. *Am. J. Psychiatry* 1989; 146: 246–252.
27. Berg CJ, Rapoport JL, Flament MF. *The Leyton Obsessional Inventory – Child Version*. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1986; 141: 363–369.
28. Denckla MB. *Neurological examination*. W: Rapoport JL, red. *Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1989, s. 107–118.
29. Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. *Antineuronal antibodies in movement disorders*. *Pediatr.* 1993; 92: 39–43.
30. Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH, Hallett JJ, Laurino JP, Benson M, Kiessling LS. *Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome*. *Neurol.* 1998; 50: 1618–1624.

31. Swedo SE, Leonard HL, Garvey MA, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): Clinical description of the first fifty cases*. Am. J. Psychiatry 1998; 155: 264–271.
32. Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. *Antineuronal antibodies: tics and obsessive-compulsive symptoms*. J. Dev. Behav. Pediatr. 1994; 15: 421–425.
33. Swedo SE, Leonard HL, Kiessling L. *Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood*. Pediatr. 1994; 93: 323–326.
34. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. *Case study: a new infection-triggered autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome*. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 1995; 34: 307–311.
35. Rybakowski F, Komorowska R, Rajewski A. *Zaburzenia neuropsychiatryczne uwarunkowane reakcją autoimmunologiczną na zakażenie paciorkowcowe zapoczątkowane w dzieciństwie (PANDAS)*. Post. Psychiatr. Neurol. 2002; 11: 31–35.
36. Gibofsky A, Khanna A, Suh E, Zabriskie JB. *The genetics of rheumatic fever: relationship to streptococcal infection and autoimmune disease*. J. Rheumatol. Suppl. 1991; 30: 1–5.
37. Herdy GV, Zabriskie JB, Chapman F, Khanna A, Swedo SE. *A rapid test for the detection of a B-cell marker (D8/17) in rheumatic fever patients*. Braz. J. Med. Biol. Res. 1992; 25: 789–794.
38. Khanna AK. *Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody*. J. Clin. Invest. 1989; 83: 1710–1716.
39. Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW, Williams RC, Ayoub EA, Dalal M, Lewis MH, Zabriskie JB. *B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome?* Am. J. Psychiatry 1997; 154: 402–407.
40. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman B, Allen AJ, Rapoport JL, Dow S, Kanter ME, Chapman F, Zabriskie J. *Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever*. Am. J. Psychiatry 1997; 154: 110–112.
41. Garvey MA, Giedd J, Swedo SE. *PANDAS: The search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever*. J. Child. Neurology 1998; 13: 413–423.
42. Orvidas LJ, Slattery MJ. *Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders and streptococcal infections: role of otolaryngologist*. Laryngoscope 2001; 111: 1515–1519.
43. Leonard HL, Swedo SE. *Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS)*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2001; 4: 191–198.
44. Ayoub EM, Wannamaker LW. *Evaluation of streptococcal desoxyribonuclease B and diphosphopyridine nucleotidase antibody tests in acute rheumatic fever and acute glomerulonephritis*. Pediatr. 1962; 29: 527–538.
45. Ayoub EM, Wannamaker LW. *Streptococcal antibody titers in Sydenham's chorea*. Pediatr. 1966; 38: 946–956.
46. Deny FW, Perry WD, Wannamaker LW. *Type specific streptococcal antibody*. J. Clin. Invest. 1957; 36: 1092–1100.
47. Rautz LA, Maroney M, DiCaprio JM. *Antystreptolysin O response following hemolytic streptococcus infection in early childhood*. Arch. Intern. Med. 1944; 73: 238–240.
48. Siegiel AC, Johnson EE, Stollerman GH. *Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population: behavior of the type-specific immune response*. N. Engl. J. Med. 1961; 265: 566–571.
49. Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE. *MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection*. Am. J. Psychiatry 2000; 281–283.

50. Giedd JN, Rapoport JL, Leonard HL, Richter D, Swedo SE. *Case study: Acute basal enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy*. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 1996; 35: 913–915.
51. Peterson BS, Leckman JF, Tucker D, Scahill L, Staib L, Zhang H, King R, Cohen DJ, Gore JC, Lombroso P. *Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and ganglia volumes in tics, obsessive-compulsive and attention-deficit/hyperactivity disorders*. Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 364–372.
52. Giedd JN, Rapoport JL, Allen AJ. *Sydenham's chorea: magnetic resonance imaging of the basal ganglia*. Neurol. 1995; 25:11–14.
53. Perlmutter SJ, Garvey MA, Castellanos X, Mittelman BB, Giedd J, Rapoport JL, Swedo SE. *A case of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*. Am. J. Psychiatry 1998; 155: 1592–1598.
54. Tucker D, Leckam JF, Scahill L, Epstein Wilf G, LaCamera R, Cardona L, Cohen P, Heidmann S, Goldstein J, Judge J, Snyder E, Bult A, Peterson BS, King R, Lombroso P. *A putative poststreptococcal case of OCD with chronic tics, not otherwise specified*. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 1996; 35: 1684–1691.
55. Kazatchkine MD. *Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in immune-mediated diseases*. W: Kazatchkine MD, Morell A. red. *Intravenous immunoglobulin research and therapy*. Pearl River, NY: Parthenon; 1996, s. 29–41.
56. Schneider FM. *Plasmapheresis and immunoabsorption: different techniques and their current role in medical therapy*. Kidney Int. 1998; 64 (supl.): 61–65.
57. Garvey MA, Swedo SE, Shapiro MB. *Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis as effective treatments of Sydenham's chorea*. Neurol. 1996; 46: A147.
58. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard H, Swedo SE. *Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood*. Lancet 1999; 354: 1153–1158.
59. DeVeauugh-Geiss J, Moroz G, Biederman J, Cantwell D, Fontraine R, Greist JH, Reichler R, Katz R, Landau P. *Clomipramine hydrochloride in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder – a multicenter trial*. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 1992; 31: 45–49.
60. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL, Witkowski E, Dubbert B, Swedo SE. *A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections*. Biol. Psychiatry 1999; 45: 1564–1571.
61. Weiss M, Garland J. *More on PANDAS*. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 1997; 36: 1163–1165.
62. Behar SM, Porcelli SA. *Mechanisms of autoimmune disease induction: the role of the immune response to microbial pathogens*. Arthritis Rheum. 1995; 4: 458–476.
63. Bronze MS, Dale JB. *Epitopes of streptococcal M proteins that evoke antibodies that cross-react with human brain*. Immunol. 1993; 151: 2820–2828.
64. Lougee L, Perlmutter SJ, Nicolson R, Garvey MA, Swedo SE. *Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS)*. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2000; 39: 1120–1126.
65. Sokol MS, Gray NS. *Case study: an infection-triggered autoimmune subtype of anorexia nervosa*. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 1997; 36: 1128–1133.
66. Mathew SJ. *PANDAS variant and body dysmorphic disorder*. Am. J. Psychiatry 2001; 158: 963.
67. Black JL, Lamke GT, Walikonis JE. *Serologic survey of adult patients with obsessive-compulsive disorder for neuron-specific and other autoantibodies*. Psychiatry Res. 1998; 81: 371–380.
68. Bodner SM, Morshed SA, Peterson BS. *The question of PANDAS in adults*. Biol. Psychiatry 2001; 49: 807–810.

-
69. Berrios X, Quesney F, Morales A, Blazques J, Bisno AL. *Are all recurrences of „pure” Sydenham chorea true recurrences of acute rheumatic fever?* *Pediatr.* 1985; 107: 867–872.
70. Roitt IM, Brostoff J, Male DK. *Essential immunology*. 4th ed. Baltimore: Mosby; 1996, s. 31.

Otrzymano: 22.10.2002

Zrecenzowano: 11.12.2002

Przyjęto do druku: 25.09.2003

Adres: Anita Bryńska
Klinika Psychiatrii Wieków Rozwojowych
AM

